

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-226824

(43)Date of publication of application : 11.09.1989

(51)Int.Cl.

A61K 35/78  
A61K 31/35  
A61K 31/70  
C07D311/36  
C07H 15/256  
C07H 17/07

(21)Application number : 63-055803

(71)Applicant : OTA ISAN:KK

(22)Date of filing : 08.03.1988

(72)Inventor : SHINPO YUUJIROU

YAMAZAKI RITSU

NOHARA TOSHIHIRO

KANESHIRO YORIHIDE

NAKAJIMA KAIRO

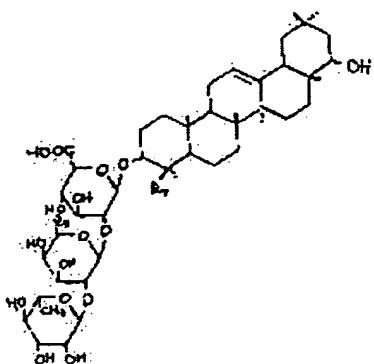
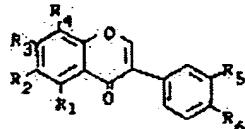
ITO HIROSHI

## (54) METABOLIC PROMOTER FOR UREA NITROGEN

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject promoter effective in preventing or ameliorating renal function disorder, especially alcoholic urea nitrogen cacochymia, by using a flavonoid, saponin or their glycoside existing in a plant of family Legminaceae.

CONSTITUTION: The objective agent contains at least one kind of compound selected from a flavonoid separated from a plant of family Legminaceae (e.g. arrowroot or mung bean), e.g. the isoflavanoid of formula I (R1WR6 are H, OH, OCH<sub>3</sub>, glucose, O-glucose or O-glucose xylose), a saponin, e.g. triterpenoidal saponin of formula II (R7 and R8 are H, CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>OH) or their glycosides, as an active component. The compound of formula I is e.g. isolidone or genistein and the compound of formula II is e.g. 3-O-{α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-galactopyranosyl(1→2)-β-glucuronopyranosyl}-soyasapogenol B.



## ⑦公開特許公報(A) 平1-226824

⑧Int.CL'

A 61 K 35/78  
31/35  
31/78

識別記号

ADD  
ACV

府内登録番号

8413-4C  
7375-4C  
7431-4C※

⑨公開 平成1年(1989)9月11日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全6頁)

## ⑩発明の名称 尿素窒素代謝改善剤

⑪発明者 昭63-55803

⑫出願人 昭63(1988)3月8日

特許法第30条第1項適用 昭和62年10月15日 日本生薬学会主催の第34回年会講演要旨集に文書にて  
発表

⑬発明者 新甫 勇次郎 茨城県稻敷郡阿見町字阿見3575-4  
 ⑭発明者 山崎 律 茨城県取手市西2丁目2番 G-706  
 ⑮発明者 野原 稔弘 熊本県熊本市長嶺町2861-27  
 ⑯発明者 金城 順英 熊本県熊本市白山1-6-54 白山宿舎3-5号  
 ⑰発明者 中島嘉次郎 東京都板橋区中台3-27 H-1608  
 ⑱発明者 伊東 宏 千葉県市川市真間3-12-13  
 ⑲出願人 株式会社太田胃散 東京都文京区千石2丁目3番2号  
 ⑳代理人 弁理士 砂川 五郎

最終頁に続く

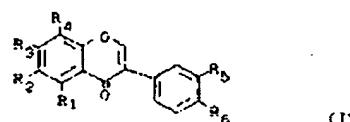
## ④明細書

## 1. 発明の名称

尿素窒素代謝改善剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) マメ科植物の含有するフラボノイド、サポニン又はそれらの配糖体からなる群から選ばれた少なくとも一つを有効成分として含有する尿素窒素代謝改善剤。  
 (2) フラボノイド、サポニン又はそれらの配糖体が植物に含有されているものである特許請求の範囲第1項記載の尿素窒素代謝改善剤。  
 (3) フラボノイド又はその配糖体が一般式(I)

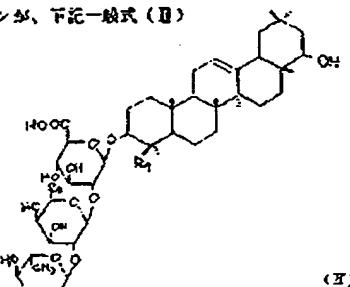


式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は同一又は異なって、H、OH、OMe、グルコース、O-グルコース、O-グルコースキロースを意味する。で示される化合物である特許請求の範囲第1または2項記載の尿素窒素代謝改善剤。

(4) フラボノイドがイソフラボン、ゲニステイン、チクトリジン、カッカリドン、カッカチン、カッカライド、ダイゼイン、ダイゾン、ブエラリン、PG-1、PG-

3、フルモノネチルなるインフラボン類である特許請求の範囲第3項記載の尿素窒素代謝改善剤。

(5) サポニンが、下記一般式(II)



式中、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>とは同一又は異なって、H、CH<sub>3</sub>-、又はCH<sub>2</sub>OH基を意味する。で示されるトリテルペノイドサポニン又はその配糖体である特許請求の範囲第1および第2項記載の尿素窒素代謝改善剤。

(6) サポニンが、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)(1→2)- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル} ソーサポゲノールB、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル} ソファラジオール、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-アラビノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル} ソフ

テラジオールである特許請求の範囲項目記載の尿液中  
尿代謝改善剤。

7) 経口的又は非経口的に投与する特許請求の範囲第1  
項ないし第6項記載の尿素窒素代謝機能障害(腎機能障  
害)の予防改善剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 実用の目的

本発明はマメ科植物、例えば、葛(Pueraria lobata Oh  
wi)、大豆(Phaseolus Radiatus L.)より得られるフラ  
ボノイド、サポニン、及び、それらの配糖体からなる群  
から選ばれた少なくとも一つを有効成分として含有する  
尿素窒素代謝改善剤に関するもの。

## 従来技術

古くから、葛根粉として和菓子の原料に用いられ  
る外、その根及び花はそれぞれ葛根、葛花と称し、漢方  
処方に配合されて来た。特に、葛根は、厚生省監修の  
「一般漢方処方の手引き」によれば、漢方210の処方中  
91処方に配合されており、その代表的処方である葛根湯  
では、葛根が主張となっている。一方、葛花は消渴、所  
謂「渴母を解す」を目的とする葛花散脂湯に、漢方角  
として処方され使用されている。

葛植物にはフラボノイド、特に、ダイゼイン、ゲニス  
ティン、カッカライド等のイソフラボノイド(英誌 26  
757 1959) (Chem.Pharm.Bull. 22 2449 1975) 及びサボ  
ニン、既にトリテルペノイダルサボニン(Chem. Pharm.  
Soc.J. 25 1293 1983) がその主成分として既に見出  
されている。蒸発については、発汗、解熱作用(日薬理  
社 33 263 1941)、鎮痙作用(英誌 29 863 1959)、

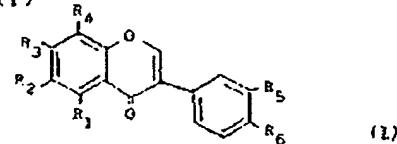
血圧降下作用(中華医誌 54 285 1974)、胆汁分泌促進  
作用(広島病院 5 (2) 247 1971)、アドレナリンβ受  
容体遮断作用(药学学報 55 218 1980)の外に、抽出液  
中に於けるムスカリシム作用(広島薬理 5 247 1971)と  
ババペリン様作用(Chem.Pharm.Bull. 23 1782 1975)な  
どの報告がある。又、消渴効果に関する報告としては、  
坂本、福田等(Proc.Symp.Pakao-Yaku 15 123 1982) (日大医誌 42 (6) 687 1983)により、アルコール代謝に  
関し、葛花中の成分でもイソフラボンがアセトアルデヒ  
ドの体内消滅を促進すると云う報告がなされているに  
過ぎない。こうして漢方での極めて広範囲な用いられ方  
を考慮にいれると、薬効の解明は極めて不充分である  
といわなければならない。

## 課題と解決手段

本発明者は、特に消渴効果に着目し、葛根及び葛花  
から得られるフラボノイド及びサボニン並びにそれらの  
配糖体を含有する、それぞれの画分の画中のアルコール  
及びアセトアルデヒドへの影響を検討していた所、更  
に、腎機能障害、特に、尿素窒素代謝障害即ち、ア  
ルコール性尿素窒素代謝障害(試験方法は後述)を予防  
もしくは改善し、かくして、腎障害に対して予防、並び  
に改善の効果を有していることを見出すことができた。

本発明者が尿素窒素代謝障害の予防並びに改善効果を  
見出したイソフラボノイド及びトリテルペノイダルサ  
ボニンはそれぞれ下記、一般式(I)及び(II)式で示  
される 化合物を含有する。

## 一般式(I)

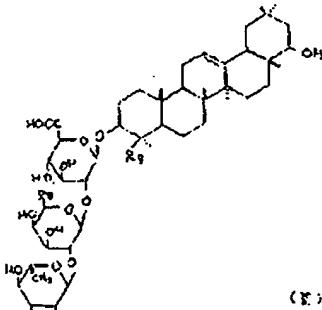


式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、同一又  
は異なるて、H、OH、OMe、グルコース、O-グル  
コース、O-グルコサミノースを意味する、又示さ  
れるフラボノイド。その様なフラボノイドとしては、  
特に、イリソラドン、ゲニステイン、テクトリジン、カ  
ッカドン、カッカチン、カッカライド、ダイゼイン、ダ  
イジン、ババペリン、PG-1、PG-3、フェルモノ  
ネチンなるイソフラボンが知られており、何れも文献公  
開の化合物である。

即ち、式中、R1とR3がOH基、R2とR6がCH3  
基、R4とR5がHである化合物はイランリドンであ  
り、R1とR3とR6がOH基、R2とR4とR5がH  
の化合物はゲニステインであり、R1とR6がOH基、  
R2がCH3基、R3がO-グルコース、R4とR5

がHの化合物はテクトリジンであり、R1 がOH基、R2 とR3 がCH<sub>3</sub>O基、R4 がO-グルコース、R5 とR6 がHの化合物はカッカリドンであり、R1 とR4 とR5 がH、R2 とR6 がOH基、R3 がCH<sub>3</sub>O基の化合物はカッカチン、R1 がOH基、R2 とR6 がCH<sub>3</sub>O基、R3 がO-グルコース-キロース（以下、O-gal. -xylose. と略称）、R4 とR5 がHなる化合物はカッカライド、R1 とR2 とR4 とR5 がH、R3 とR6 がOH基の化合物はダイゼインであり、R1 とR2 とR4 とR5 がH、R3 がO-グルコース、R6 がOH基である化合物がダイジンであり、R1 とR2 とR5 がH、R3 とR6 がOH基、R1 がグルニースである化合物がブエラリンであり、R1 とR2 がH、R3 とR5 とR6 がOH基、R4 がグルコースの化合物はPG-1、R1 とR2 がH、R3 とR6 がOH基、R4 がグルコース、R5 がCH<sub>3</sub>O基の化合物はPG-3、R1 とR2 とR4 とR5 がH、R3 がOH基、R6 がCH<sub>3</sub>O基の化合物はフォルモノキテンとしてそれぞれ知られている。

また、一般式（Ⅱ）



式中R7 とR8 とは同一Xは異なって、H、CH<sub>3</sub>-、R1 がCH<sub>3</sub>OH基を意味する。で示される。トリテルペノイダルサボニン又はその配體として、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル；ソーテヤボゲノールB(式中、R7 とR8 とがCH<sub>2</sub>OH基を意味するもの)、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル)ソファラジオール(式中、R1 がCH<sub>3</sub>基、R8 がCH<sub>2</sub>OH基を意味するもの)、3-O-( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -L-アラビノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシル)ソファラジオール(式中、R7 がCH<sub>3</sub>基、R8 が水素基を意味するもの)が既に文献に公知である。

#### 作用と効能

これらの成分は後述する薬理試験から明らかなる事に実験的尿素窒素代謝障害、殊に、アルコール性の尿素窒素代謝障害に対し予防並びに改善効果を有している。

ところで、尿素は蛋白質の異化作用から生じた物質であり、生体にとって毒性の高いアンモニアが無毒化される過程で生じる分解産物である。その生合成は肝臓のミトコンドリア内の尿素サイクルによって行われ、その後、腎臓で尿として排出される。即ち、哺乳動物が唯一蛋白由来の窒素の排泄に利用している有機化合物である。血液中の尿素窒素レベルは食事、蛋白代謝及び腎機能に係わる総合的な値である。この値の変動は、食による蛋白質の多量摂取、過度の脱水状態、貧血、消化器出血時又、激しい運動を長期に渡って続いた際、結り、エネルギー源として、生体と脂質や炭水化合物以外に蛋白質を筋肉しなければならない時、更に、腎機能に何等かの障害を生じた場合に生起し、その際、血中尿素窒素は上昇する。この様な中でも腎機能障害に直接又は間接的に関係する疾患により起こる血中尿素窒素の上昇が最も重要な要因であると云われている。その疾患としては、腎炎、腎不全、尿路梗阻、尿路閉塞、肝疾患、高血圧、糖尿病、充血性心疾患、糖尿病及びその他感染症等、多くの疾患が挙げられる、しかし、この様な状況下に起こる血中尿素

窒素の上昇に対して、これを予防並びに改善する薬剤は今なお豊少なく、例えば、後方処方配合生薬中でも大黄、黄連等にその予防、改善効果が認められている（和漢医薬学会誌、Vol. 16-17 (1991)）（和漢医薬学会誌、Vol. 18-19 (1993)）にすぎず、更に、実際臨床で使用されている医薬品中でも、これらに追加してある漢剤は見当らず、これらの疾患の治療法としては現在でも、多くは安静、食制抜粋にステロイド剤の選択（特に、腎疾患の場合）が主流とされている。このような状況の中で、本発明者はによる薬植物中に含まれる既知化合物フラギノイド並びにセボニンを必須有効成分とする尿素窒素代謝障害の予防並びに改善剤に関する本発明は、今後、社会構造が高齢化傾向を示す中、腎機能を中心とする上部疾患の治療並びに予防上極めて意義深い。

本発明の尿素窒素代謝障害の予防改善剤は、株にイソフラボノイド又はトリテルペノイダルサボニンを有効成分とし、これらに固体もしくは液体の医薬的に対応できる賦形剤を加えたものから成っている。

投与のための剂型としては、通常、散剤、錠剤、液剤、カプセル剤、茶剤、顆粒剤、液剤（糖精剤、チンホ剤、液ニキス剤、シロップ剤などを含む）などの内服の形の他、座浴として体内に用いてよい。

ここで使用される固体又は液体の賦形剤としては、当

該分野で公知のものが使用される。即ち、その幾つかの具体例を列挙すると、散剤その他の内服用粉末については、乳糖、澱粉、デキストリン、リン酸カルシウム、合成及び天然ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、乾燥酵母などがあり、液剤における賦形剤としては、水、グリセリン、果シロップ、アロビレングリコール、エタノール、脂肪油、エチレングリコール、ボリュチレンジグリコール及びソルビトール等が用いられる。

この発明で有効成分として用いられるイソフラボン類及びトリテルペノイダルサボニン類は公知の化合物であり、それらの製法も知られているが、例えば、次記方法で製造することができる。

該植物の根もしくは花を低級脂肪族アルコール類又は含水低級脂肪族アルコール類で抽出を行い、その油出液を減圧濃縮して油出エキスとする。これを水に懸濁し、同量のエーテルで分配し、得られたブタノール層をヘキサンで脱脂後さらにエーテル、酢酸エチル、水にて分配を行い、この時に生じる沈殿物よりイソフラボノイドを得た(葛根から得たものを以下、PF-1Fと略称)、又、酢酸エチル及び水層はセファデックスLH-20等を用いて通常の精製法を行いトリテルペノイダルサボニ

ンを得た(葛花から得たものを以下、PF-SPと略称)。

更に、上記、水及びエーテルで分配し得られる水層部をダイアイオンクロマトグラフィーで分離後、更にセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー等で分離を重ねる事によってもイソフラボノイドを得ることができる。尚、PF-1F、PR-1F及びPF-SPの物性並びにこの成分中に含有される物質は次の通りである。

まずPF-1F又はPR-1Fはそれぞれ褐色白色、黄白色の無品形粉末で、無味もしくは僅かに甘味を有する無臭粉末で、两者ともメタノール、高メタノールに易溶、水、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、ヘキサン、四塩化炭素に難溶である。これらの物質のUV吸収を測定する時イソフラボノイド特有の251nm附近の極大吸収および263-310nm附近にショルダーが観察された。更に、これら物質を液体クロマトグラフィー等の通常の精製法を行い、PF-1F中より上記(I)式で示される如くイリソリジン、ゲニステイン、テクトリジン、カッカリドン、カッカチン、カッカライトを、PR-1F中よりダイゼイン、ダイジン、ブエラリシン、PG-1、PG-3、フェルモノニチンを得た。これら物質はそれぞれの組点、紫外線吸収、薄層クロマト

グラフ及びカーボン並びにプロトンNMR等により物性値を測定又は計測することにより確認された。

一方、PF-SPは黄褐色-褐色の粉末で、僅かに苦味を有する無臭の粉末で、メタノール、高メタノールに易溶、水、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、ヘキサン、四塩化炭素に難溶である。この物質を更に、液体クロマトグラフィー等の通常の精製法を行いPF-SP中より一般式(Ⅱ)に示した3種化合物を得た。これらはすべて白色無品形粉末であるが、これらの化合物にも上記同様の操作で物理恒数を測定又は計測し確認された。なお、上記の抽出法により綠豆からもイソフラボノイド及びトリテルペノイダルサボニンを得ることができる。

以下、上記方法によるイソフラボノイド及びトリテルペノイダルサボニン製造の参考例並びに実験結果を示すが、それらの例は本発明をより詳細に説明するもので、本発明は、決して、それら記載により限定されるものではない。

#### 参考例】 葛植物からのイソフラボノイド及びトリテルペノイダルサボニンの製造

葛花を粗切し、その1.85kgを10ℓのメタノールで

温度80°Cで遅速抽出する。この操作を4回繰り返し清液を除去しメタノールエキス832.8gを得、次に、このエキスをエーテルと水、各々1ℓで分配し、水層部エキス345.8g及びブタノール層エキス287.0gを得た。このブタノールエキスをヘキサンで脱脂後、エーテル、酢酸エチル、水、1対4対5の混液で分配し、この時に生じる沈殿物を通常の精製法で精製し、イソフラボノイド(PF-1F)23.3gを得た。一方、沈殿物以外の四分、水及びブタノール、酢酸エチル層は逆に、MCI gel CHP20Pを用い10%-50%メタノールで洗下させ、得られる最初の部分をクロロホルムと水で分配後、その水層部をボンダックC18を用い、ここでは40%-70%メタノールで洗下させ得られる部分から以下、常法に従いトリテルペノイダルサボニン(PF-SP)50.0gを得ることができた。

又、上記水層部ニキス345.8gからもダイアイオンクロマトグラフィー、セファデックスカラムクロマトグラフィー等、通常の分離精製法を行うことによってもPF-1Fを得ることもできる。

更に、葛根3.0kgを粗切し、以下、上記、葛花の分離法に準拠し操作し得られるブタノール層ニキス83.0gよりセファデックスLH-20を用いメタノールで液

下さることにより47.0%のイソフラボノイド(PF-IF)とトリテルペノイダルサポニン3.0gを得ることができた。

次に、本発明に拘する薬剤の血中尿素窒素代謝障害に対する抑制的效果を示す。

#### 実験例 1

体重25-36gの7週令ddY系雌性マウスに1.0%アビアゴムに懸濁した被検薬物を経口投与し、1時間後50%エタノール5.0g/kgを経口投与し、この後4時間目に腹部切開後、心臓より採血し、遮心分離にて血清を分離し、この血清中の尿素窒素(BUN)値をウレブーゼインドフェノール法にて測定した。

ここで云う正常群とは被検薬物の代わりにアビアゴム溶液のみを投与し、アルコールを投与しない群を指し、又、ここで云う対照群とは被検薬物の代わりにアビアゴムを投与し、後、上記アルコール5.0g/kgを投与した群を指す。更に、比較試験として既に臨床的に尿素窒素代謝障害に効果があるとされている大黄を用い、これとの比較試験も行った。

結果は表1に示す如くである。尚、抑制率(%)は下記の式によって算出した。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{対照群値} - \text{被検薬物群値}}{\text{対照群値} - \text{正常群値}} \times 100$$

この結果からアルコールで誘発される血清尿素窒素の上昇傾向を、PF-IF、PR-IF並びにPF-SPが何れも、抑制率で見て約60-70%と統計学的に有意に抑制することが判明した。

更に、比較試験として用いた大黄(信州大黄)の効果に対比しても、その効果を越す事が確認された。

アルコールの投与による血中尿素窒素の上昇順序は、腎系球体過率の減少による腎機能障害に起因するとされている(J. Stud. Alc., 19 203-225 1968) (Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence 12 (4) 327-346 1982) 従ってフラボノイド並びにサポニンにより血中尿素窒素の上昇が抑制された事実はアルコールによる腎系球体過率の減少を改善している事を示すものであり、腎機能障害の改善効果を期待せらるものである。

表1

| 薬物名   | 用量<br>(mg/kg) | 例数 | 血清尿素窒素値<br>(mg/dl)<br>(Mean ± s.e.) | 抑制率<br>(%) |
|-------|---------------|----|-------------------------------------|------------|
| 正常群   | -             | 36 | 17.5±0.4                            |            |
| 対照群   | -             | 43 | 35.9±2.4                            |            |
| PF-IF | 1000          | 16 | 23.4±2.2 *                          | 67.3 *     |
| PR-IF | 1000          | 11 | 23.6±1.4 *                          | 66.8 *     |
| PF-SP | 1000          | 16 | 24.2±2.2 *                          | 63.6 *     |
| 大黄末   | 2000          | 12 | 31.5±2.2                            | 23.4       |

\*印はP<0.05で対照群に対して有意性がある事を示す。

(\*-検定)

次に、PF-IF、PR-IF並びにPF-SPの経口投与における急性毒性試験をddY-系雌性マウスを用い1群5匹として行った。その結果、3種薬剤とも5000mg/kgで72時間以内における死に例は全く認められなかった。これらの結果は本発明の薬剤が有効性を考慮するとき極めて毒性が低く安全性の高い尿素窒素代謝障害の予防及び改善剤である事を示すものである。

更に、人間に對する有効投与量はこれまでの試験並びに大黄の臨床での治療用量(和漢医学会誌 Vol.16 22 1982)に従じ、通常成人で3種薬剤とも350-700mgを1日3-4回に分けて経口的服用が適当である。

#### 実施例 1

##### a) 頻粒剤の製造

PF-IF又はPR-IF又はPF-SP 30gを粉末とし、これに、それぞれ乳糖10gおよびステアリン酸マグネシウム1gを混ぜ、この混合物を打成して直径20mmのスラック錠とする。これを均分、整粒、區別して20-50メッシュの顆粒剤を得る。

なお、この顆粒剤は亞鉄に合わせて、1回量600-1200mgで、1日3-4回服用できる。

b) カプセル剤の製造法

上記の断粒剤もしくはそれを粉末としたもの125gをNo. 3のゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得た。

なお、本カプセル剤は、経口に含むとて、1回量5-10カプセル、1日3回まで服用できる。

実施例2

PF-1F又はPR-1F又はPF-SP25gを組みとし、これをそれぞれ乳糖73g、微結晶セルロース20g及びステアリン酸マグネシウム7gと混合し、この混合物を半自動式打袋機にて打袋して径7mm、重量125mgの算剤を製造した。

なお、本算剤は、1袋中に上記薬剤をそれぞれ25mg含有する。本算剤は1回量5-10袋を1日3-4回服用することができる。

第1頁の続き

|                        |      |           |
|------------------------|------|-----------|
| ④Int. Cl. <sup>4</sup> | 識別記号 | 序内整理番号    |
| C 07 D 311/36          |      | 7375-4C   |
| C 07 H 15/256          |      | Z-7417-4C |
| 17/07                  |      | 7417-4C   |